

DEUTSCHES REICH



AUSGEGEBEN AM
29. JANUAR 1941

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr 702063

KLASSE 12^o GRUPPE 25⁰¹

G 97927 IV d/12^o

Der Erfinder hat beantragt, nicht genannt zu werden.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
in Basel, Schweiz

Verfahren zur Darstellung von Acetylderivaten der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe

Patentiert im Deutschen Reiche vom 25. Mai 1938 ab

Patenterteilung bekanntgemacht am 2. Januar 1941

Die Priorität der Anmeldungen in der Schweiz vom 26. Juni, 7. August 1937, 18. Januar und 12. Mai 1938
ist in Anspruch genommen

Es ist bekannt, daß sich durch Einwirkung von Acetylenen auf Ketone der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe in Gegenwart eines Alkalimetalls oder von Alkaliamid oder -alkoholat Acetylderivate gewinnen lassen. Die Ausbeute ist nach jenem Verfahren nur eine geringe, indem dabei ein großer Teil des Materials verharzt.

Es wurde nun gefunden, daß man überraschenderweise mit guten Ausbeuten zu Acetylderivaten der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe gelangen kann, wenn man Ringketone dieser Reihe mit Metallsalzen des Acetylens oder monosubstituierter Acetylene in homogener Phase z. B. in Gegenwart von Ammoniak und/oder Aminen, tertiären Alkoholen u. dgl. und gegebenenfalls noch weiterer Lösungsmittel umsetzt, die entstehenden metallhaltigen Additionsprodukte hydrolysiert oder mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln behandelt, das erhaltene Acetylderivat gegebenenfalls reinigt und vorhandene Hydroxylgruppen gegebenenfalls verestert oder veräthert.

Hierbei wird neben dem fast quantitativ erhaltenen Umsetzungsprodukt lediglich eine

kleine Menge unveränderten Ausgangsmaterials zurückgewonnen; eine nennenswerte Verharzung tritt nicht ein.

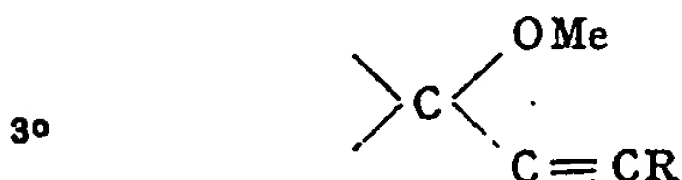
Geeignete Ausgangsstoffe sind sowohl gesättigte wie auch ungesättigte Ringketone der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe, z. B. Androstanolone, wie Androsterone, Dihydrotestosterone, ferner Androstenolone, wie Dehydroandrosterone, ferner Androstandion, Androstendion, Östron, Hexahydroöstron, Equilin oder Derivate obiger Verbindungen, wie Ester, Äther, Monoenolderivate von Diketonen usw.

Als Metallsalze verwendet man vorteilhaft z. B. die Natrium-, Kalium-, Rubidium-, Cäsium-, Lithium-, Silber- oder Kupfersalze des Acetylens oder monosubstituierter Acetylene, wie z. B. des Phenylacetylens, von Acetylen-carbonsäuren, wie Acetylenessigsäuren, Acetylenpropionsäuren, Acetylenbuttersäuren, Acetylenmalonsäuren bzw. deren Derivate, wie Salze, Ester, Amide u. dgl. Solche Acetylen-carbonsäuren bzw. ihre Derivate lassen sich z. B. auf einfache Weise durch Umsetzung obiger Acetylen-salze mit Halogen-carbonsäurederivaten herstellen. Die

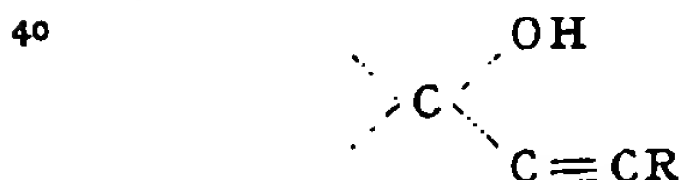
BEST AVAILABLE COPY

Umsetzung der Metallacetylde mit den Ringketonen erfolgt erfindungsgemäß in homogener Phase z. B. in Gegenwart von Ammoniak, z. B. in reinem, flüssigem Ammoniak, und/oder in Aminen, wie Anilin, alkylierten Anilinen, Pyridin, Piperidin, Chinolin usw., in tertiären Alkoholen, wie tertiären Butyl- bzw. tertiären Amylalkoholen u. dgl., und gegebenenfalls noch weitere Lösungsmittel, wie Äther, aromatischer Kohlenwasserstoffe usw. Dabei können vorgebildete Lösungen oder Suspensionen der Metallacetylde zur Anwendung kommen, wie sie z. B. durch Einleiten von Acetylen in Lösungen von Alkalimetallen oder -amiden, in wasserfreiem Ammoniak oder den erwähnten Alkoholen oder durch Einbringen von Alkalimetallen oder -amiden in Lösungen von Acetylenen in wasserfreiem Ammoniak oder tertiären Alkoholen erhalten werden. Andererseits kann man aber die Ketone oder Aldehyde der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe auch von vornherein zur Reaktionslösung zusetzen, so daß Umsetzung im Maße der gebildeten Metallacetylde erfolgt.

Die entstehenden Anlagerungsprodukte der Formel

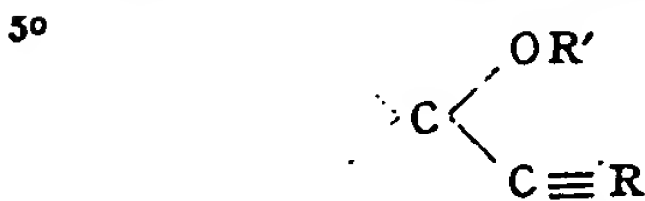


worin R Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoff- oder Carboxylgruppe bedeutet, können nach ihrer Abtrennung oder auch im Reaktionsgemisch selbst z. B. mit Wasser oder Säuren zu sekundären oder tertiären Alkoholen der Acetylenreihe



hydrolysiert werden.

Man kann die metallhaltigen Anlagerungsverbindungen aber auch mit Alkylierungsmitteln umsetzen und so zu Äthern der Acetylenreihe von der Formel



in der R' einen substituierten oder unsubstituierten Kohlenwasserstoffrest bedeutet, gelangen. Unter dem Begriff Alkylierungsmitteln sollen natürlich auch Arylierungsmittel und Alkarylierungsmittel eingeschlossen sein, so daß man also beispielsweise verwendet: Halogenalkyle oder Halogen-

alkylene, wie Methyljodid, Propyljodid, Vinylbromid, Allylbromid, Benzylbromid, Chlormethyläther, Triarylmethylchlorid, ferner reaktionsfähige Ester von Alkoholen, wie Dialkylsulfate usw. Statt hydrolysierende oder alkylierende Mittel können endlich auch Acylierungsmittel, wie Säurehalogenide (z. B. Acetylchlorid, Propionylchlorid, Benzoylchlorid, Toluolsulfochlorid, Chlorkohlensäureester, Chlorameisensäureester) oder Säureanhydride, zur Einwirkung gebracht und so die entsprechenden Ester der Acetylenreihe erhalten werden.

Die Verfahrensprodukte werden, wenn gewünscht, anschließend gereinigt. So kann man sie, falls mit Acetylen selbst gearbeitet wurde, z. B. als Silber- oder Kupfersalze fällen, oder es kann unverändertes Ausgangsmaterial z. B. mittels Ketonreagenzien abgetrennt werden. Die Reinigung ist allgemein wegen des fast quantitativen Verlaufes der Umsetzung recht einfach.

Schließlich können noch vorhandene freie Hydroxylgruppen in an sich bekannter Weise verestert oder veräthert werden.

In der französischen Patentschrift 47 743 ist die Einwirkung von ungesättigten Grignardverbindungen, z. B. von Acetylenmetallhalogeniden, auf Ketone der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe beschrieben. Demgegenüber werden gemäß dem vorliegenden Verfahren Metallacetylde verwendet. Das neue Verfahren ist somit gegenüber dem bekannten abgegrenzt. Das in der französischen Patentschrift beschriebene Verfahren weist außerdem gewisse Nachteile auf. Diese sind zunächst auf die Schwierigkeit zurückzuführen, ein einheitliches Acetylenmonomagnesiumhalogenid darzustellen. Nebenher entstehen nämlich immer Acetylen-
dimagnesiumhalogenide, die sich dann mit 2 Ketomolekülen umsetzen. Insbesondere wirkt aber die reduktive Eigenschaft der Magnesiumhalogenide störend, wobei die Ketone in sekundäre Alkohole übergeführt werden, die für den Seitenkettenaufbau wertlos sind. Demgegenüber verläuft das neue Verfahren einheitlich, so daß wesentlich höhere Ausbeuten erzielt werden.

Die erhaltenen Acetylderivate der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe sind therapeutisch wertvolle Verbindungen und finden als Zwischenprodukte zur Darstellung solcher technische Verwendung.

Beispiel 1

In einem mit Aceton und Kohlensäureschnee gekühlten Rundkolben werden 1,2 Teile Kalium in etwa 50 Teilen flüssigem Ammoniak aufgelöst. In die tiefblaue Lösung leitet man so lange Acetylen ein, bis voll-

ständige Entfärbung eintritt, und versetzt unter Rühren mit einer Lösung von 1 Teil trans-Dehydroandrosteron in 5 Teilen trockenem Benzol und 50 Teilen trockenem Äther. Der Kolben wird hierauf aus der Kältemischung entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur noch 12 Stunden weitergerührt. Hierauf zersetzt man mit Eis, wäscht die Ätherlösung mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dem kristallisierten Rückstand entzieht man in üblicher Weise mit einem Halogenid des Trimethylaminoessigsäurehydrazids das nicht ungesetzte trans-Dehydroandrosteron.

Der nicht reagierende Anteil wird aus viel Ätherpentan umkristallisiert und so reines $\Delta^{5,6}$ -17-Äthinylandrostendiol(3,17) vom F. 240 bis 242° erhalten. Ausbeute über 80%. Durch Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur erhält man daraus das 3-Monoacetat des $\Delta^{5,6}$ -17-Äthinylandrostendiol(3,17) vom F. 175 bis 176°.

Beispiel 2

trans-Androsteron wird, wie im Beispiel 1 beschrieben, mit Acetylen kondensiert. Nach der ebenfalls genau gleich ausgeführten Aufarbeitung erhält man das 17-Äthinylandrostendiol(3,17) vom F. 255 bis 257° in einer Ausbeute ebenfalls über 80%.

Durch Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur kann daraus das bei 205 bis 207° schmelzende 3-Monoacetat dargestellt werden.

Beispiel 3

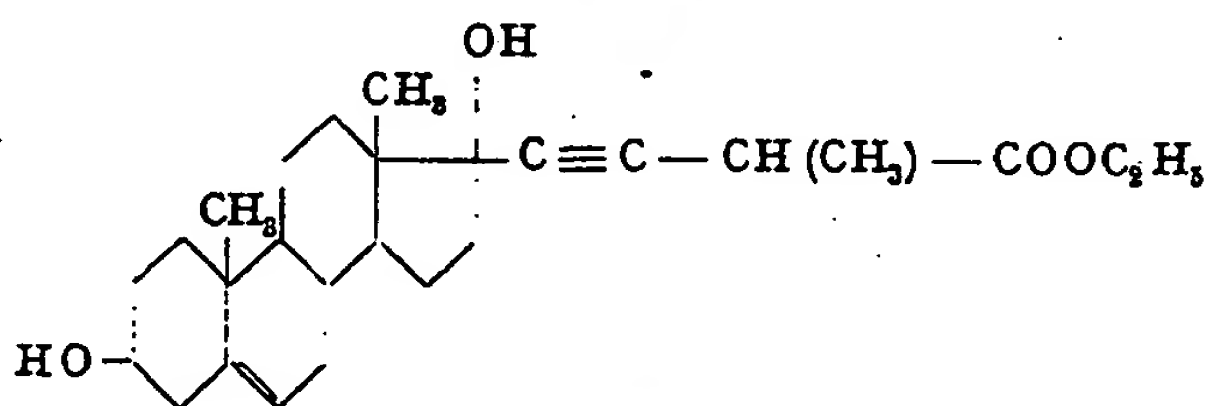
1 Teil des nach Beispiel 1 erhaltenen $\Delta^{5,6}$ -17-Äthinylandrostendiol(3,17) vom F. 240 bis 242° wird mit 6 Teilen Pyridin und 6 Teilen Acetanhydrid 20 Stunden unter

Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Äther aufgenommen, filtriert und die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Hexan unter Zusatz von etwas Aktivkohle. Das in einer Ausbeute von etwa 90% erhaltene $\Delta^{5,6}$ -17-Äthinylandrostendiol(3,17)-diacetat schmilzt bei 169 bis 169,5°.

In gleicher Weise läßt sich aus dem nach Beispiel 2 erhaltenen 17-Äthinylandrostendiol das 17-Äthinylandrostendiol diacetat bereiten, das bei 200° schmilzt und sich ebenfalls aus Hexan umkristallisieren läßt.

Beispiel 4

In einem mit Aceton und Kohlensäureschnee gekühlten Rundkolben werden 0,23 Teile Natrium in etwa 10 Teilen flüssigem Ammoniak gelöst. Man fügt nun eine Lösung von 1,26 Teilen 1-Äthynylpropionsäureäthylester in 5 Teilen absolutem Äther hinzu und dann eine Lösung von 2,88 Teilen trans-Dehydroandrosteron in einem Gemisch von 5 Teilen Benzol und 50 Teilen absolutem Äther. Hierauf läßt man das Ammoniak verdampfen und rührt 24 Stunden bei Zimmertemperatur, versetzt mit Wasser, wäscht die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknet sie und dampft sie ein. Der Rückstand wird zwecks Abtrennung von unverändertem trans-Dehydroandrosteron in üblicher Weise mit einer essigsauren Lösung des Chlorids von Trimethylammoniumessigsäurehydrazid behandelt. Man erhält so in einer Ausbeute von 80% das Kondensationsprodukt von trans-Dehydroandrosteron mit 1-Äthynylpropionsäureäthylester der Formel



Der oben verwendete 1-Äthynylpropionsäureäthylester läßt sich z. B. auf folgende Weise darstellen:

In einem mit Aceton und Kohlensäureschnee gekühlten Rundkolben werden 2,3 Teile Natrium in etwa 50 Teilen flüssigem Ammoniak aufgelöst. In die blaue Lösung leitet man so lange Acetylen ein, bis vollständige Entfärbung eintritt. Dann fügt man unter

Rühren 50 Teile absolutes Benzol hinzu, entfernt das Kühlbad und läßt das Ammoniak verdampfen. Die letzten Reste Ammoniak werden durch Evakuieren entfernt. Nun gibt man eine Lösung von 18 Teilen α -Brompropionsäureäthylester in 50 Teilen Benzol hinzu und rührt 16 Stunden bei Zimmertemperatur. Zum Schluß wird noch 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, vom ausge-

fallenen Natriumbromid abfiltriert und fraktioniert destilliert. Der 1-Äthynylpropionsäureäthylester siedet bei 160°.

Beispiel 5

In einem auf -20° gekühlten Rundkolben werden 200 Teile trockener Äther mit Acetylgas gesättigt und die erhaltene Lösung unter Rühren und Durchleiten von Acetylen mit einer Lösung von 4 Teilen Kalium in 100 Teilen tert.-Butylalkohol langsam versetzt. Hierauf läßt man innert 2 Stunden 2,3 Teile trans-Dehydroandrosteron, gelöst in 200 Teilen Äther, zulaufen und rührt unter Durchleiten von Acetylgas noch 12 Stunden weiter. Man zersetzt das Reaktionsgemisch mit eisgekühlter gesättigter Ammonchloridlösung und arbeitet, wie üblich, auf. Aus dem nach dem Verjagen der Lösungsmittel verbleibenden Rückstand trennt man unverändertes trans-Dehydroandrosteron in gewohnter Weise mit Ketonreagenzien ab und gewinnt in sehr guter Ausbeute 17-Äthynylandrostandiol(3,17) vom F. 240 bis 242°.

Beispiel 6

2,3 Teile trans-Androsteron werden in der im Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise mit Acetylen umgesetzt. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Ätherpentan 17-Äthynylandrostandiol(3,17) vom F. 255 bis 257° in einer Ausbeute von über 80%.

Beispiel 7

In etwa 850 Teile flüssiges Ammoniak (gekühlt mit Trockeneis und Aceton) werden etwa 25 Teile Kalium gelöst und in die Lösung so lange Acetylen eingeleitet, bis die blaue Farbe verschwunden ist (etwa 3 Stunden). Dann wird langsam eine Lösung bzw. Suspension von 10 Teilen Östron in 350 Teilen Dioxan und 150 Teilen Benzol zugesetzt. Man entfernt jetzt die Kältemischung, läßt etwa 2 Stunden stehen und rührt dann über Nacht die Lösung weiter. Darauf versetzt man die Reaktionslösung mit Eis und Wasser, säuert mit Schwefelsäure an bis zur kongo-sauren Reaktion und schüttelt die Lösung fünfmal mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser, 5%iger

Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser neutral ist. Dann wird der Äther abgedampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mit Wasser verdünnt. Das abgeschiedene Produkt wird aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt etwa 80%. Das so erhaltene 17-Äthynylöstradiol(3,17) schmilzt bei 144 bis 145°.

Das entsprechende Diacetat wird durch Erwärmen des obigen Äthynylöstradiols mit Pyridin und Essigsäureanhydrid erhalten. Es schmilzt nach Umkristallisation aus wäßrigem Methanol bei 68 bis 70°. Ganz analog gewinnt man z. B. auch 17-Äthynyldihydroequilenin vom F. 180° sowie das 17-Äthynyldihydroequilin vom F. 182°.

In entsprechender Weise können auch andere Ester, Äther, Glucoside u. dgl. dieser und anderer analog gebauter Verbindungen der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe hergestellt werden.

Als Ausgangsstoffe können ebensogut andere Carbonylverbindungen der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe, wie sie im Absatz 4 der Beschreibung erwähnt sind, Verwendung finden.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Darstellung von Acetylderivaten der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe, dadurch gekennzeichnet, daß man Ringketone dieser Reihe mit Metallsalzen des Acetylens oder monosubstituierter Acetylene in homogener Phase z. B. in Gegenwart von Ammoniak und/oder Aminen, tertiären Alkoholen u. dgl. und gegebenenfalls noch weiterer Lösungsmittel umsetzt, die entstehenden metallhaltigen Additionsprodukte hydrolysiert oder mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln behandelt, das erhaltene Acetylderivat gegebenenfalls reinigt und vorhandene Hydroxylgruppen gegebenenfalls verestert oder veräthert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Metallsalze des Acetylens oder monosubstituierter Acetylene in statu nascendi verwendet.